

УДК: 616.37-002.2-006.6

Роль персистенции хронической воспалительной реакции при хроническом панкреатите в развитии рака поджелудочной железы (обзор литературы и собственные данные)

Т.Н. Христич

Role of persistent chronic inflammatory response at chronic pancreatitis in the development of pancreas cancer (literature review and our own research information)

Т.Н. Hristich

Буковинский государственный медицинский университет, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, Черновцы

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, цитокины

Ежегодно в мире регистрируется около 232 000 новых случаев диагностированного рака поджелудочной железы (РПЖ). Ожидаемое число выявления новых случаев заболевания (РПЖ) по прогнозам В.Д. Smith (2009 г.) увеличится на 55% в период с 2010 по 2030 год [39]. Распространенность РПЖ среди общей популяции населения колеблется от 8 до 12 случаев на 100 000 населения, что является очень низким показателем и не позволяет рутинно применять современные диагностические методы скрининга из-за экономической нецелесообразности [36.]. Однако, важным считается выявление групп риска развития РПЖ в общей популяции населения, что позволит проводить первичный скрининг, диагностировать РПЖ на ранних стадиях, и значительно улучшить отдаленные результаты лечения данной категории больных.

Подтверждением тому является сообщение Agiyama J. и д. (1998) о 100% пятилетней выживаемости у 7 больных с РПЖ с диаметром опухоли менее 1 см после проведения того или иного типа резекции поджелудочной железы [14]. Это наблюдение, еще раз подчеркивает значимость ранней диагностики РПЖ, так как эффективное лечение может быть достигнуто только на ранних этапах заболевания. Однако, в связи с низкой разрешающей способностью обычных радиологических методов визуализации, например, МСКТ и МРТ, имеющих свои собственные ограничения в определении очагов, диаметр которых менее 3 мм, очень сложно [41].

*Театральная пл., 2, Черновцы, Чернівецька 58000
E-mail: office@bsmu.edu.ua*

Связь между хроническим воспалением и развитием злокачественных новообразований была прослежена еще немецким патологом Рудольфом Вирховым в 1863 году. Он отметил лейкоцитарную инфильтрацию опухолевой ткани, что позволило высказать мнение о взаимосвязи между воспалением и раком [45]. А в 1913 году John V. предположил, что РПЖ может возникать на фоне хронического воспаления поджелудочной железы. Однако установить данную взаимосвязь между ХП и повышением риска развития РПЖ до сих пор непростая клиническая задача. Многие пациенты могут прожить 20-30 лет от момента установления диагноза ХП и умереть от иных причин, не связанных с возникновением РПЖ. Именно поэтому в ранних исследованиях, проведенных рядом научных коллективов, так и не удалось доказать роль ХП, как фактора, который повышает риск развития РПЖ.

Примечательно, что в 1993 году в ходе мультицентрового рандомизированного когортного исследования из клинических центров 6 стран мира, включавшего 2015 пациентов с диагнозом ХП, достоверно выявлено, что риск развития РПЖ в 16.5 раз выше у больных с ХП (в сравнении с общей популяцией) и не зависит от пола, страны и этиологии панкреатита [29]. В 1995 году Banzal P. и Sonnesberg A. из Американского отдела по делам ветеранов, подтвердили эти выводы, ретроспективно анализируя истории болезни относительно диагноза при выписке (в период с 1970 по 1994 годы). Взаимосвязь ХП с РПЖ также была подтверждена в ряде исследований [23].

Хронический панкреатит характеризуется необратимыми морфологическими и функциональными изменениями: воспаление и репаративные процессы происходят одновременно, вследствие чего образуется фиброзная ткань. Было описано, что перекрестная взаимосвязь между мезенхимой и эпителием влияет на процессы дифференцировки и развития клетки [28].

Возникающие при ХП повторные повреждения и регенерация ткани поджелудочной железы происходит в присутствии высокоактивных в химическом отношении форм кислорода и азота, которые высвобождаются из клеток, поддерживающих воспаление (лейкоцитов и других фагоцитарных клеток, находящихся в месте воспаления) [2], взаимодействуя с ДНК эпителиальных клеток поджелудочной железы (ПЖ), в результате чего возникают постоянные геномные изменения, приводящие к точечным мутациям, запускающим онкогенез [16]. Типы генетических aberrаций включают мутации в координирующих и регуляторных генах, изменения в ploидности и числе геномных копий, образования дополнительных копий участков хромосомной ДНК, гомозиготной делеции, потери гетерозиготности. Клеточный геном подвергается образованию многочисленных генотоксических соединений и повреждений нитей ДНК [42]. Среди наиболее опасных АФК-индуцированных соединений значе-

ние имеет 7,8-дигидро-8-оксогуанин (охоG). ОхоG во время репликации ДНК приводит к трансверсии. Такие трансверсии найдены при РПЖ и особенно распространены в мутационном спектре гена-супрессора опухолей p53 [18].

Моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги в тканях, играют важную роль в ответе на острое воспаление, в том числе и при панкреатитах. После активации, макрофаги являются главным источником факторов роста и цитокинов, которые достаточно интенсивно влияют на клетки эндотелия, эпителиальные и мезенхимальные клетки в локальном микроокружении. К тому же, следует отметить, что рак ПЖ, как правило, характеризуется поразительной способностью вызывать десмопластические реакции, а сами макрофаги широко представлены на гистологических срезах злокачественной опухоли поджелудочной железы [21]. Следовательно, одним из путей промоции онкогенеза воспалением является каскад хемокинов, в значительной степени секретирующийся клетками, поддерживающими воспаление при хроническом панкреатите [15].

Общеизвестно, TNF- α выделяется макрофагами и играет важную роль на начальных этапах хронического воспаления и опухолеобразования. Кроме того TNF- α регулирует PDGF, вызывая усиление стимуляции панкреатического фиброгенеза, а IL-8 усиливает онкогенные и метастатические эффекты опухолевых клеток поджелудочной железы человека. Ингибирование апоптоза раковых клеток поджелудочной железы является одним из биологических эффектов TNF- α [28]. Но кроме этого установлено повышение IL-1, IL-8, EGF, IGF-1, TGF- β 1, что ведет к стимулирующему воздействию на ангиогенез и клеточную пролиферацию. Существенно, что хроническое воспаление в поджелудочной железе характеризуется секрецией IL-6, сдвигающего предшественников миелоидного ряда по направлению предшественников макрофагов, а TGF- α способствует прогрессированию фиброза [20].

Этот механизм был описан опосредованно через активацию фактора транскрипции NF- κ B, который в значительной степени экспрессируется на поверхности эпителиальных клеток как при РПЖ, так и при ХП. Активация NF- κ B может играть главную, существенную роль в иницировании рецидивирующего воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы, контролируя транскрипцию воспалительных генов [32], поскольку основной функцией фактора NF- κ B является регуляция транскрипции генов; соединение фактора NF- κ B последовательно в строго специфических участках ДНК, где расположены промотеры генов, что является ключевым событием в регуляции процесса транскрипции [40]. Кроме того, регулирующее влияние фактора NF- κ B также приводит к ингибированию апоптоза и стимуляции индуцируемой формы оксида азота (iNOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2), как известно – ключевых медиаторов воспалительного процесса [45].

Концентрация СОХ-2 (как у больных с ХП, так и РПЖ) повышена по сравнению с нормальной тканью железы здоровых людей так же, как и фактор NF-карраВ, [24], оказывая существенное влияние на персистенцию воспалительного процесса. Хорошо известно, что ЦОГ-2 участвует в преобразование арахидоновой кислоты в простагландины, которые, в свою очередь, вызывают воспалительные реакции в поврежденных тканях [43]. Кроме того ЦОГ-2, преобразовывает химические канцерогены в мутагенные производные, что индуцирует пролиферацию и ангиогенез, подавляет апоптоз, морфологические изменения, включающие дисплазию и нарушение нормальной структуры строения ткани, как следствие ее редифференциации.

Патогенез и прогрессирование ХП определяются сочетанием персистирующих в ткани железы цитокинов: TNF- α , IL-6, IL-8, PDGF, TGF- β . Нами изучалась роль TNF- α , GCSF, IL-6 и уровень CD 95 на лимфоцитах периферической крови при хроническом панкреатите. [9]. Было выявлено максимально достоверное повышение уровня IL-6, снижение GCSF и обратно пропорциональная достаточной силы корреляционная связь между ними ($r = -0,7, p < 0,05$), что свидетельствовало в пользу персистирования малоинтенсивной генерализованной хронической воспалительной реакции за счет усиления образования продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, влияния на хемотаксис нейтрофилов. [5]. Согласно полученным данным уровень TNF- α более 80 пкг/мл является неблагоприятным прогностическим признаком клинического течения хронического панкреатита, а повышение показателей IL-6 более 400 пкг/мл указывало на прогрессирование воспалительной реакции, воспалительного процесса с последующей фибротизацией ткани поджелудочной железы. Изучая динамику уровня экспрессии CD95 в зависимости от степени воспалительных проявлений, тяжести течения заболевания была прослежена следующая закономерность: достоверно высокий уровень показателей ассоциировался с легким характером воспаления, а по мере прогрессирования заболевания уровень показателей достоверно уменьшался, указывая на гибель ацинарных клеток. Уровень CD95 выше 2% характеризовал возможность развития ХП без видимых признаков воспаления. Интерес вызывает факт повышения концентрации некоторых из приведенных выше интерлейкинов в опухолевой ткани поджелудочной железы [20].

Таким образом, очевидно, что ХП имеет мощное влияние на развитие РПЖ и в ряде важных исследований рассматривается как независимый фактор риска развития рака ПЖ и также рассматривается в качестве привлекательной морфологической среды для опухолевого роста, способствующей нестабильности генома и стимулирующей ангиогенез. Клетки, поддерживающие воспаление при хроническом панкреатите, патологический ответ иммунной защиты способствует неверной регуляции роста, ми-

грации и дифференцировке всех типов клеток, в том числе самих опухолевых клеток, фибробластов и эндотелиальных клеток, находящихся в микроокружении опухоли. [21].

Как показали полученные нами результаты, ХП характеризуется персистированием малоинтенсивной генерализованной хронической воспалительной реакцией, которая может явиться патогенетическим механизмом развития и метаболического синдрома [10], и сахарного диабета [1], и рака поджелудочной железы [30]. Важно, что сахарный диабет 2 типа и тяжелый генерализованный атеросклероз встречается значительно чаще у пациентов, поджелудочная железа которых содержит более 25% жира [9], тем более, что одной из возможных причин стеатоза ПЖ является гипертриглицеридемия [3] и гиперхолестеринемия [17]. Следует учесть, что сочетание дислипидемии, липотоксичности и инсулинорезистентности являются ключевым механизмом в развитии стеатоза ПЖ и реализуется за счет апоптоза β -клеток [11].

Ранее стеатоз поджелудочной железы считался безобидным состоянием, часто сопутствующим ряду других заболеваний (вирусным инфекциям, врожденным состояниям и заболеваниям, сахарному диабету, пожилому возрасту) [8]. Установлено, что стеатоз ПЖ ухудшает клиническое течение хронического панкреатита в связи с нарушением соотношения продукции различных адипоцитокинов [12]. Однако в настоящее время известна его роль и в развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ, в патогенезе острого панкреатита, формировании послеоперационных свищей, рака ПЖ. [4].

В качестве подтверждения роли малоинтенсивной генерализованной хронической воспалительной реакции при хроническом панкреатите, определяющей возможности развития рака ПЖ, являются работы, указывающие на роль неалкогольной жировой болезни ПЖ в развитии ХП и рака ПЖ. [7].

Большие когортные исследования последних лет выявили достоверную взаимосвязь ожирения с раком ПЖ [39], что важно знать и учитывать в проведении профилактической работы. Так, анализ более 10000 случаев РПЖ показал, что ожирение с ИМТ > 25 кг/м² является относительным риском развития РПЖ по сравнению с лицами, где ИМТ < 25 кг/м². Установлено, что страдающие ожирением молодые люди в возрасте 13-19 лет на 60% чаще болеют РПЖ, чем их более худые сверстники. Тучные люди в возрасте от 20 до 40 лет болеют в 2-3 раза чаще худых, но у пациентов, толстеющих на пятом десятке жизни, риск приобрести рак ПЖ не отличается от такового у людей того же возраста с нормальным весом [22].

Учитывая эпидемиологические и клинические данные, было высказано предположение о наличии неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы, которая может приводить к неалкогольному стеатозу ПЖ, прогрессирующему в хронический панкреатит и, в конечном итоге, – в панкреатиче-

ский рак (аденокарциному ПЖ) [35]. В свою очередь, имеются сведения о том, что у больных с аденокарциномой ПЖ стеатоз способствует диссеминации и повышает летальность [33], хотя эта связь еще не подтверждена доказательными исследованиями. Механизмы ожирения и рака ПЖ длительное время оставались неясными, пока активно не стали изучать гормоны, цитокины, хемокины, вырабатываемые жировой тканью и имеющие отношение как к развитию и персистенции хронического воспаления, ожирения, хронического панкреатита, так и РПЖ [22]. Хронический повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в первую очередь, ИЛ-6 и ФНО- α , который выявлен у тучных людей, приводит к активации звездчатых клеток ПЖ, что обуславливает нарушение синтеза белка внеклеточного матрикса и его разрушения, и в дальнейшем – к фиброзу ПЖ. При этом комбинация высокого уровня лептина и низкого адипонектина ассоциируется также с фиброзированием ткани ПЖ (вследствие оксидативного стресса, инсулинорезистентности, нарушения микроциркуляции и развития ишемии) и, в конечном итоге, – к РПЖ. Таким образом выстроилась гипотеза развития РПЖ: неалкогольная жировая болезнь ПЖ (неалкогольный стеатоз) – хронический панкреатит – рак ПЖ [34].

Отмечается неспецифичность клинической картины стеатоза ПЖ. Прогрессирование панкреатита на фоне стеатоза ПЖ может приводить к усилению болевого синдрома с соответствующей локализацией и иррадиацией. В.Т. Ивашкин и соавт. (2006) считают, что он выражен меньше, чем при ХП. Диспепсический синдром развивается редко. [6]. Следовательно, чаще всего данный процесс бессимптомен, диагностическая информативность обычной абдоминальной ультрасонографии невелика, ибо визуализация ПЖ часто затруднена из-за избыточного развития подкожно-жировой клетчатки, а также в связи с тем, что гиперэхогенность является симптоматичной для фиброза, РПЖ и стеатоза ПЖ. В случае использования сонографии для диагностики стеатоза ПЖ, необходимо оценить эхогенность почек и печени: если эхогенность ПЖ выше, то это позволяет предположить жировую инфильтрацию ПЖ; эхогенность ПЖ, сходная с эхогенностью забрюшинной клетчатки, также свидетельствует о стеатозе ПЖ [26]. J.S. Lee (2009) выделены 4 степени жировой инфильтрации данного органа: А,Б – отсутствие стеатоза ПЖ, эхогенность органа соответствует эхогенности кортикального слоя почек; В – легкая степень жировой инфильтрации ПЖ, эхогенность ПЖ отчетливо ниже эхогенности забрюшинной жировой клетчатки; Г – умеренный стеатоз ПЖ, эхогенность ее несколько ниже, чем эхогенность забрюшинной жировой клетчатки; Д – тяжелый стеатоз ПЖ – эхогенность ПЖ соответствует эхогенности забрюшинной жировой клетчатки.

Достаточно информативным методом диагностики можно считать эндосонографию, насчитывающую 13 критериев, среди которых отмечены по-

вышение или понижение эхогенности ПЖ, увеличение дольчатости, повреждение малых или больших протоков. Отсутствие этих критериев исключает ХП, в то время как наличие 5 или 6 критериев четко указывает на наличие ХП [37].

Выраженность стеатоза ПЖ при КТ можно оценить, используя шкалу Хаунсфильда, соотнося плотность ПЖ с плотностью селезенки. При наличии стеатоза поджелудочная железа будет гиподенситивной. Однако четких критериев, указывающих на стеатоз, также нет (обращается внимание на наличие смазанности контуров и дольчатости ПЖ). Правда, интерес представляет классификация типов стеатоза ПЖ по S. Matsumoto (1995). Тип I характеризуется тем, что задняя часть головки ПЖ свободна от замещения жиром. Имеется 2 субтипа: субтип А диагностируется в случае, когда тело и хвост ПЖ негативны в отношении выраженного накопления жира; о субтипе Б может свидетельствовать выраженное накопление жира в теле и хвосте. Тип II характеризуется отсутствием локальной области жира вокруг желчного протока, при этом субтип А диагностируется в случае, когда тело и хвост ПЖ негативны в отношении выраженного накопления жира, а о субтипе Б – когда хвост и тело ПЖ позитивны в отношении выраженного накопления жира. [44]. Кроме того, эффективным методом диагностики не только жировой ткани, но и РПЖ является использование компьютерной томографии в режиме 3D. [12]. Для оценки содержания жира в ПЖ можно применить МРТ, поскольку она помогает хорошо различить избыточное парапанкреатическое отложение жира, размеры и структуру ПЖ. Кроме того, с помощью магнитно-резонансной спектроскопии возможно оценить содержание триглицеролов во всей ПЖ, в том числе в островковой ткани [27]. В диагностике стеатоза ПЖ «золотым стандартом» считается гистологическое исследование, а магнитно-резонансная спектроскопия считается эквивалентной гистологическому методу.

Еще в 1986 году D.J. Cohen [19] выдвинул гипотезу о том, что протоковая обструкция при раке поджелудочной железы может вызвать развитие стеатоза, а в последние годы ряд авторов поддержал ее [20; 25; 31]. В плане дифференциальной диагностики следует помнить, что стеатоз ПЖ характеризуется постепенным сужением главного протока, тогда, как при РПЖ определяется резкий «обрыв» протока.

Таким образом, приведенный анализ литературных источников (в том числе и собственных данных) позволяет предположить, что как локальный характер воспалительной реакции, так и малоинтенсивная хроническая генерализованная воспалительная реакция при хроническом рецидивирующем панкреатите, хроническом панкреатите, приводящая к персистенции и фиброзированию поджелудочной железы (в том числе при таких заболеваниях как ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром), могут являться и причиной,

и одним из механизмов развития рака поджелудочной железы, поскольку формирует измененный патологический иммунный ответ. В связи с этим включение в группу риска развития рака ПЖ больных хроническим панкреатитом, сахарным диабетом 2 и 3 типа, больных, страдающих метаболическим синдромом, ожирением является целесообразным, так как позволит выявлять РПЖ на ранних стадиях. Отсюда, перспективным направлением современной панкреатологии и онкопанкреатологии является разработка высокоспецифичных, высокочувствительных маркеров генных мутаций.

Литература

1. О.А. Бондаренко Клинические аспекты эффективности лечения хронического панкреатита в сочетании с ожирением / О.А. Бондаренко // Сучасна гастроентерологія. -2012. -№5 (67). - С. 36-40.
2. А.В. Винокурова Диагностическое значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита / А.В. Винокурова, О.П. Березина, В.Н. Дроздов, А.В. Петраков, Т.В. Нилова // Вестник клуба панкреатологов. 2012 (№3). - С. - 36-39.
3. Д.О. Гончарюк Роль С-реактивного белка в развитии хронической запальной реакції, атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням атеросклерозу та хронічного панкреатиту / Д.О. Гончарюк, Т.М. Христин, О.І.Федів, Я.М. Телекі // Практична ангіологія. -2012. -№ 3-4 (52-53). - С. 26-32.
4. Н.Б. Губергриц Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: терминология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Н.Б. Губергриц, О.А. Бондаренко, учебно-методическое пособие, Киев, ТОВ «РВХ «ФЕРЗЬ». -2012. - С.54с.
5. Т.Б. Кендзерська Шляхи корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця: дис. ... канд мед наук: спец. 14.01.02 - внутрішні хвороби / Т.Б. Кендзерська Київська академія післявузівської освіти; - Київ, 2003. - 207с.
6. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В.Т. Нвашкин, О.С. Шифрин, И.А. Соколова // Рос. журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. -№4. - С.32-37.
7. С.М. Ткач Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. -2012. - №1(63). - С.127-132.
8. Г.Д. Фадеенко Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными / Г.Д. Фадеенко, К.А. Переселенко, К.Ю. Дубров // Вестник клуба панкреатологов. - 2010. -№1. - С.21-25.
9. Христин Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христин, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. - Черновцы, 2006. - 280с.
10. Христин Т. М. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку і професуванні метаболічного синдрому (частина I. Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпидемія, активація вільнорадикального окиснення / Т. М. Христин, Т. Б. Кендзерська // Досягнення біології та медицини. - 2004. - № 1 (3). - С. 20-27.
11. Т.Н. Христин Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т.Н. Христин, Т.Б. Кендзерская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - №8. - С.83-91.
12. Adiponectin as a potential differential marker to distinguish pancreatic cancer and chronic pancreatitis / M.C. Chang, Y.T. Chang, N.C.Su [et al.] // Pancreas. - 2010. - Vol.45. - P. 742-749.
13. S.A. Ahmed Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges / S.A. Ahmed, C.Wray, H.I. Rilo [et al.] // Curr. Probl. Surg/ - 2006/ -Vol.43. - P.127-138.
14. Andea A. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma / A. Andea, F. Sarkar, N.V. Adsay // Mod. Pathol. - 2003. - Vol. 16. - P. 996-1006.
15. Basso D. Cytokines and exocrine pancreatic cancer: is there a link? / D. Basso, M. Plebani // JOP. J. Pancreas (Online) 2000; Vol.1. - P.19-23.
16. L.A. Liotta The microenvironment of the tumour-host interface / L.A. Liotta, E.C. Kohn // Nature -2001. - Vol. 411. - P. 375-379.
17. D.H. Berger Mutational activation of K-ras in nonneoplastic exocrine pancreatic lesions in relation to cigarette smoking status / D.H. Berger, H.

- Chang, M. Wood, L. Huang, C.W. Heath, T. Lehman, B.A. Ruggeri // Cancer - 1999. - Vol. 85. - P. 326-332.
17. Can pancreatic steatosis explain the finding of pancreatic hyperenzymemia in subjects with dyslipidemia? / L.Gullo, E. Salizzoni, C. Serra [et al.] // Pancreas/ -2006. - Vol. 33. - P.351-35.
18. D.J. Cohen Pancreas islet cell carcinoma with complete fatty replacement: CT characteristics / D.J. Cohen, D. Fagelman // J. Comput. Assist. Tomogr. - 1986. - Vol.10. - P.1050-1051.
19. P.A. Cerutti Oxy-radicals and cancer. Lancet - 1994. - Vol. 344. - P. 862-863.
- Eriguchi N. Insuloma occurring in association with fatty replacement of unknown etiology in the pancreas: report of a case / N. Eriguchi // Surg. Today. - 2000. - Vol.30/ - P.937-941.
20. Farrow B. Inflammation and the development of pancreatic cancer / B. Farrow, B.M. Evers // Surg. Oncol. - 2002. - Vol. 10. - P. 153-169.
21. Giulia Martina Cavestro The Race from Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer / Giulia Martina Cavestro, Giuseppe Comparato, Antonio Nouvenne, Mario Sianesi, Francesco Di Mario // JOP. J. Pancreas (Online) - 2003. - Vol. 4. - N 5. - P.165-168.
22. Gumbs A. Obesity, pancreatitis, and pancreatic cancer / A.Gumbs // Obes. Surg. - 2008. - Vol.18. - P. 1183-1187.
23. Howes N. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis / N. Howes, J.P. Neoptolemos // Gut. - 2002. Vol. 51. - P. 765-766.
24. Kokawa A. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors / A. Kokawa, H. Kondo, T. Gotoda, H. Ono, D. Saito, S. Nakadaira et al. // Cancer - 2001. - Vol. 91. - P. 333-338.
25. Lingway I. Noninvasive quantification of pancreatic fat humens / I. Lingway // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009. - Vol.94. - P.4070-4076.
26. Lee S. E. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / S.E. Lee // Ann. Surg. - 2010. Vol. 34. - P 396-400.
27. J.S. Lee Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome / J.S. Lee // World J. Gastroenterol. - 2009. - Vol. 15. - P.1869-1875.
28. A.B. Lowenfels Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini et al. // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 328. - P. 1433-1447.
29. L.A. Liotta The microenvironment of the tumour-host interface / L.A. Liotta, E.C. Kohn // Nature - 2001. - Vol. 411. - P. 375-379.
30. Long-term mortality after gastric bypass surgery / T.D. Adams, R.E. Gress, S.C. Smith [et al.]. N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol.357. - P.753-76.
31. Maisonneuve P. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer / P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels // Dig. Dis. - 2002. - Vol. 20. - P. 32-37.
32. McDade T.P. Salicylates inhibit NF-kappaB activation and enhance TNF-alpha-induced apoptosis in human pancreatic cancer cells / T.P. McDade, R.A. Perugini, F.J. Vittemberg, R.C. Carrigan, M.P. Callery // J. Surg. Res. - 1999. - Vol. 83. - P.56-61.
33. Mathur A. Nonalcoholic fatty pancreas deasis / A.Mathur, M. Marine, D. Lu [et al.] // HPB (Oxford). -2007. - Vol.9. -p.312-318.
34. Mathur A. Pancreatic steatosis prmjtes dissemination and lethality of pancreatic cancer / A.Mathur // J. Am. Coll. Surg. - 2009. - Vol.208. - P.989-994.
35. H.A. Pitt Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly / H.A. Pitt // HPB (Oxford) - 2007/ - Vol.9. - P.92-97.
36. J.D. Potter Pancreas cancer - we know about smoking, but do we know anything else? Am. J. Epidemiol. - 2002. - Vol. 155. - P. 793-795.
37. Riamondo M. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound/ are we there yet? / M.Riamondo, M.B. Wallace // J. Pancreas. - 2004. - Vol.5. -P.1-38. M.M. Smits The clinical significance of pancreatic steatosis / M.M. Smits, E.J.M. van Geneen // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. -2011. - Vol.8. - P.169-177.
39. B.D. Smith Future of Cancer Incidence in the United States / B. D. Smith, G. L. Smith, A. Hurria, G. N. Hortobagyi, T. A. Buchholz // Burdens Upon an Aging, Changing Nation. J Clin. Oncol. - 2009. - Vol. 27, N 17. - P. 2745-2746.
40. P.P. Tak NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases / P.P. Tak, G.S. Firestein // J. Clin. Invest. - 2001. - Vol. 107. - P. 7-11.
41. Talamini G. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi, N. Sartori, R. Salvia, L. Rigo et al. // Dig. Dis. Sci. - 1999. - Vol. 44. - P. 1303-1311.
42. Toyama N. Pancreas bead carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas / N. [Toyama // J. Gastroenterol. -2004. - Vol.39. - P.76-80.
43. O.N. Tucker Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer / O.N. Tucker, A.J. Dannenberg, E.K. Yang, F. Zhang,

L. Teng, J.M. Daly et al. // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 987-990.

44. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT / S. Matsumoto, H. Mori, H. Miyake [et al.] // *Radiology.* – 1995. – Vol. 194, No.2. – P.453-458.

45. Williams C. The role of COX-2 in intestinal cancer / C. Williams, R.L. Shattuck-Brandt, R.N. DuBois // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 889. – P. 72-83.

Роль персистенции хронической воспалительной реакции при хроническом панкреатите в развитии рака поджелудочной железы (обзор литературы и собственные данные)

Т.Н. Христич

В статье отражены этиологические моменты, выступающие в качестве риска развития рака поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом, в том числе курение, алкоголизм и ожирение. Среди механизмов развития рака поджелудочной железы автор уделила внимание состоянию цитокинового звена регуляции деятельности иммунной системы, нарушениям их взаимодействия, приводящим к генным изменениям, определяющим интенсификацию развития пролиферативных процессов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, цитокины.

Роль персистенції хронічної запальної реакції при хронічному панкреатиті в розвитку рака підшлункової залози (огляд літератури і власні дані)

Т.Н. Христич

У статті обговорюється питання про роль малоінтенсивної генералізованої хронічної запальної реакції у механізмах розвитку рака підшлункової залози при таких захворюваннях як хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром. Представлені власні дослідження пошкодження цитокинової ланки імунної відповіді і стан готовності до апоптозу за CD95 при хронічному панкреатиті, які впливають на персистенцію і прогресування хронічної запальної відповіді, і при певних генетичних змінах регуляції може призвести до розвитку раку підшлункової залози.

Ключові слова: хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, цитокіни.

Role of persistent chronic inflammatory response at chronic pancreatitis in the development of pancreas cancer (literature review and our own research information)

T.N. Hristich

The article discusses the role of low-intensity generalized chronic inflammatory reaction in the mechanisms of pancreas cancer by such diseases as chronic pancreatitis, type 2 diabetes and metabolic syndrome. Presented research of cytokine component damage of the immune response and readiness condition to apoptosis by CD95 in chronic pancreatitis affecting the persistence and progression of chronic inflammatory response, and with certain genetic changes of regulation can lead to pancreas cancer.

Key words: chronic pancreatitis, pancreas cancer, nonalcoholic fatty pancreas disease